Ueber die Wirkungsweise des Chlorals, des trichloressigsauren Natrons, des Orthoameisensäure-Aethers und des Aethylphenylketons.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

medizinischen Fakultät zu Erlangen

am 27. Februar 1886

von

Bruno Roedelius
approbierter Arzt zu Erlangen.

Dresden
Druck von E. Blochmann und Sohn.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546420_0132

Ueber die Wirkungsweise des Chlorals, des trichloressigsauren Natrons, des Orthoameisensäure-Aethers und des Aethylphenylketons.

(Die folgenden Untersuchungen sind auf Veranlassung und mit freundlicher Unterstützung des Herrn Privatdozenten Dr. R. Fleischer im Laboratorium der medizinischen Klinik und im physiologischen Laboratorium zu Erlangen angestellt worden.)

Wenn es nach der im Jahre 1832 durch Liebig erfolgten Entdeckung des Chlorals einer geraumen Zeit bedurfte, ehe sich die Chemiker über die Natur und Zusammensetzung dieses Körpers einigten, so darf es nicht Wunder nehmen, dass über die, im Jahre 1868 von Liebreich aufgeworfene, ungleich schwierigere Frage nach der physiologischen Wirkung des Chlorals, noch heute die Akten nicht geschlossen sind.

Wunderbar zwar ist es, dass beinahe 40 Jahre verstreichen mussten, ohne dass man auch nur ahnte, welche merkwürdigen Eigenschaften dem Chloral zukämen, obschon es einem anderen, seiner Wirkung nach schon bekannten Körper derselben Gruppe, dem Chloroform, so ähnlich war. Es bedurfte hier nicht einmal,

wie etwa bei anderen Erfindungen, eines glücklichen Zufalls, sondern nur der jetzt so einfach erscheinenden Nutzanwendung, der Uebersetzung der Theorie in die Praxis.

Um so grösser war das Erstaunen, als Liebreich 1868 mit der Entdeckung der wunderbaren Wirkung des halb vergessenen Chlorals auf den thierischen Organismus hervortrat, mit einer Entdeckung, wie je eine mit der Absicht des Entdeckens gemacht ward.

Auf die einfachste und doch so geniale Weise gelangte er zu derselben. Er sagte sich: das Molekül des Chlorals fixiert in Gegenwart von Alkalien die Elemente des Wassers, um sich in Chloroform und Ameisensäure zu spalten. In welcher Weise wird dieser chemische Prozess wirken, wenn ich ihn statt in der Retorte des Chemikers im thierischen Organismus sich vollenden lasse?

Die Umbildung in Chloroform und Ameisensäure erfolgt in verdünntester Alkalilösung. Das Chloral ist löslich in Wasser, mithin im Organismus leicht resorbierbar. Das resorbierte Chloral gelangt in das Blut, das Blut ist alkalisch, ergo spaltet sich Chloral in Chloroform und Ameisensäure.

Jedenfalls war die grosse Aehnlichkeit der Wirkung des Chlorals mit der des Chloroforms frappant und vor allen Dingen die Einführung des Chloralhydrats eine sehr werthvolle Bereicherung des Arzneischatzes. Man besass in diesem Mittel ein Hypnotikum, das in den

seltensten Fällen seine Wirkung versagte und das Indikationen gerecht wurde, die weder durch Chloroform noch durch Morphin erfüllt werden konnten.

Wenn auch das Chloral in der letzten Zeit seine Souveränität als Hypnotikum in Folge der unangenehmen Eigenschaften, die man an ihm öfters beobachtete, eingebüsst hat, so wird man dennoch, so lange kein genügender Ersatz dafür geschaffen, es nicht entbehren können.

Unsere Aufgabe ist es jedoch nicht, hier über den therapeutischen Werth des Chlorals zu urteilen, vielmehr ist es die oben angeführte Liebreich'sche Theorie, welche uns interessiert.

Wie schon gesagt, sind die Akten über diese Frage noch heute nicht abgeschlossen, obwohl dies von kompetenter Seite negiert wird und geradezu gesagt wird [1]), dass Liebreich's Annahme ohne Frage fallen gelassen werden müsse. Dem gegenüber sei es uns in Folgendem gestattet, auf Grund von hierauf bezüglich angestellten Untersuchungen einige Ergebnisse mitzuteilen, die zur Aufklärung der Sache beizutragen vielleicht geeignet sind.

Liebreich nimmt bekanntlich an, dass die Umsetzung im Blute dergestalt erfolge, dass, obwohl der Gehalt an freiem Alkali im Blute nicht hinreiche, die gesammte Menge des Chlorals zu zerlegen, diese Um-

---

[1]) Hartnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungslehre, Hamburg und Leipzig 1883.

setzung doch dadurch zu Stande käme, dass das verbrauchte Alkali im kreisenden Blute in jedem Augenblick sich von neuem bilde.

Die Spaltung des Chlorals gienge daher nicht mit einem Male vor sich, sondern jedes kleinste Teilchen Chloral verbrauche das umliegende Alkali, und erst, wenn vom Blute die Gesammtalkalimenge zur Umsetzung geliefert sei, wäre dieselbe beendet.

So würde in jedem kleinen Zeitteil immer nur eine minimale Menge Chloroform gebildet, welche sogleich von den Gehirnganglien, später von den Rückenmarks- und Herzganglien festgebunden würde.

Die Wirkung des Chlorals auf Mensch und Thier sei auch der des Chloroforms in allen Punkten so ähnlich, dass er auch vom physiologischen Standpunkte sich zu seiner Annahme berechtigt sähe.[1])

Gegen diese Auffassung werden nun verschiedene Momente angeführt, aus denen geschlossen wird, dass die Wirkung des Chlorals nicht aus der Spaltung in Chloroform und Ameisensäure resultiere, sondern dass es als solches wirksam sei.

Theoretisch wird gegen die Liebreich'sche Annahme eingewandt, dass, wenn selbst die stärksten Säuren nicht im Stande wären, während des Lebens die Alkalizität des Blutes aufzuheben, man gewiss dem Chloral diese Fähigkeit absprechen müsse, zumal, wenn dies

[1]) cf. Nothnagel und Rossbach, 3. Auflage.

wirklich der Fall wäre, das Leben des betreffenden Individuums nothwendig aufhören müsse.

Ferner spräche dagegen, dass viele Methan-Abkömmlinge, namentlich gechlorte Produkte desselben, chloroform-ähnlich wirkten, ohne dass sie sich in solches spalteten und dass gerade umgekehrt die Trichloressigsäure, die ja gleich dem Chloral in alkalischen Flüssigkeiten Chloroform bilde, selbst in grossen Gaben unwirksam sei.

Hauptsächlich aber wird gegen die Liebreich'sche Theorie der negative Befund der Experimente angeführt, bei denen man weder in der Exspirationsluft, noch im Blute chloralisierter Thiere Chloroform hätte nachweisen können, obgleich einige Autoren dies gefunden zu haben glaubten.

Ohne auf die angedeuteten theoretischen Erwägungen speziell einzugehen, wollen wir uns in Folgendem nur mit dem Haupteinwand, dem bis jetzt negativen Experiment, beschäftigen, und dem gegenüber die bei unseren Experimenten gefundenen Resultate verzeichnen.

Es lag nahe, bevor zu den Versuchen mit Chloralhydrat übergegangen wurde, aus eigener Anschauung einige Körper, welchen in neuester Zeit die Eigenschaft eines Hypnotikums zugesprochen worden ist, und insbesondere die dem Chloral nahe verwandte Trichloressigsäure, ihrer Wirkung nach kennen zu lernen.

Es wurden daher zuvörderst mit der Trichloressigsäure einige Versuche angestellt. Statt der Trichlor-

essigsäure selbst wurde ihr Natronsalz verwandt, ein weisses, im doppelten Volumen Wasser leicht lösliches Pulver von der Formel:

$$C\,Cl_3\;COO\,Na.$$

Von diesem wurde einem kleinen Hunde 1,5 gr. in Fleisch eingepackt per os gegeben.

Die Gabe machte durchaus keine Symptome. Auch im Laufe der nächsten Stunden liess sich irgend eine Wirkung nicht wahrnehmen. Insbesondere trat kein Schlaf, kein Erbrechen ein.

Bei einem zweiten Versuche wurde von demselben trichloressigsauren Natron ebenfalls 1,5 gr., aber subcutan in $3^1/_2$ Pravaz'schen Spritzen gegeben. Die Injektion selbst scheint starken Schmerz zu machen. Bald darauf traten zwar anscheinend einige Zeichen von Müdigkeit auf, doch erholte sich das Thier bald wieder.

Bei dem dritten ebenfalls an einem kleinen Hunde angestellten Versuche wurde eine grössere Dosis, nämlich 6 gr., in Fleisch eingewickelt, gegeben.

Nach zwei Stunden und später abermals nach einer Stunde trat zwar Erbrechen ein, doch kein Schlaf und sonstige Müdigkeitssymptome, wie denn auch der Hund ganz munter zu fressen anfing.

Es konnten somit die schon bekannten Resultate von Hermann Thomaszewicz über die Trichloressigsäure lediglich bestätigt werden.

Als zweiter Körper wurde der Orthoameisensäure-Aether zu einem Versuche verwandt.

Ein Kaninchen erhielt von diesem subcutan eine Pravaz'sche Spritze. Jedwede Wirkung blieb jedoch aus.

Ebendasselbe negative Resultat hatte auch die subcutane Injektion einer Spritze von Aethylphenylketon. Das Kaninchen blieb vollständig munter. Beide Injektionen waren schmerzlos.

Mit letzteren beiden Körpern, dem Orthoameisensäure-Aether und dem Aethylphenylketon, wurden noch zwei weitere Versuche angestellt, indem grössere Dosen von je 3 gr. subcutan eingespritzt wurden.

Das Aethylphenylketon machte auch hierbei keine Wirkung, während der Orthoameisensäure-Aether nach 15 Minuten betäubte und Schlaf hervorrief.

Das Facit hieraus gezogen, ergibt zwar, dass dem Orthoameisensäure-Aether hypnotische Wirkungen zuzukommen scheinen, dass aber bei der dabei gegebenen hohen Dosis, ebenso wie beim Aethylphenylketon, von einer therapeutischen Anwendung beim Menschen durchaus abzusehen ist, da eine Wirkung bei diesem nur durch enorme, daher unmögliche Dosen erreicht werden könnte.

Wenn wir uns jetzt nach diesen Voruntersuchungen unserem eigentlichen Thema, dem Schicksal des Chlorals im Organismus, und präciser der Frage, ob dies in der Umsetzung in Chloroform und Ameisensäure bestehe oder nicht, zuwenden wollen, so galt es, diejenigen Methoden und Reaktionen zu wählen, welche geeignet

sind, einen direkten positiven oder negativen Nachweis des Chloroforms zu führen.

Von den im allgemeinen gebräuchlichen physiologischen Methoden, der Untersuchung der Exspirationsluft, des Blutes und des Harns, wurde die hauptsächlichste, die Blutuntersuchung, als die für unsere Zwecke am zweckmässigste, in Folgendem ausschliesslich angewandt.

Bei der Prüfung der verschiedenen diesbezüglich angegebenen Reaktionen gelangten wir zu der Ueberzeugung, dass nur zwei Reaktionen überhaupt in Frage kommen könnten, die die grösste Garantie für die Richtigkeit und Zuverlässigkeit bieten: die von Hofmann angegebene Geruchsprobe mit alkoholischer Kalilauge und Anilinöl, Carbylamin- oder Isonitril-Probe genannt, und zweitens die Chlorprobe.

Erstere namentlich wurde uns auch von kompetenter chemischer Seite als überaus fein und absolut zuverlässig anempfohlen.

Einen Beweis für diese ihre Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit lieferten folgende zwei Versuche:

Ein halber Tropfen Chloroform wurde circa 500 ccm. destilliertem Wasser zugesetzt und diese Flüssigkeit bei ungefähr Körpertemperatur erwärmt, die übergehende Flüssigkeit durch einen Liebig'schen Kühler geführt und in zwei mit Alkohol gefüllten und durch Schnee gekühlten Bechergläsern aufgefangen.

Ebenso wurde ein halber Tropfen Chloroform 500 ccm. Blut zugesetzt und in derselben Weise behandelt.

Beide so gewonnene Destillate wurden zuerst der Hofmann'schen Probe unterworfen, indem in einem Reagensgläschen zu einer geringen Quantität des Destillats einige Tropfen alkoholischer Kalilauge und darauf ein Tropfen Anilinöl hinzugethan wurden.

Bei mässigem Erhitzen, während die Flüssigkeit an den Wänden des Reagensgläschens auf- und abgelaufen lassen wurde, entstand der die Anwesenheit des Chloroforms dokumentierende charakteristische Geruch, oder richtiger Gestank, der von dem des Anilinöles deutlich zu unterscheiden war.

Auch die zweite Probe lieferte den Nachweis, dass Chloroform in das Destillat übergegangen war, indem letzteres mit chlorfreiem Kali und Alkohol versetzt, mit Salpetersäure angesäuert wurde; es entstand ein deutlicher Niederschlag von Chlorsilber, der sich mit Ammoniak löste und mit Salpetersäure ausfiel.

Da sich also bei diesen unseren Versuchen die ungemeine Empfindlichkeit und Zuverlässigkeit beider Reaktionen eklatant herausgestellt hatte, so hielten wir uns zu der Annahme berechtigt, dieselben auch als maassgebend und beweisend betrachten zu müssen, wenn sie bei den nunmehr mit chloralisierten Versuchsthieren vorzunehmenden Untersuchungen dieselbe Reaktion zeigten.

Bevor wir auf diese Versuche eingehen, dürfte es angezeigt sein, auf die bisher in dieser Richtung von

anderen angestellten Experimente einen Rückblick zu werfen. Besonders von v. Mering ist die Behauptung aufgestellt worden, dass das Chloral im thierischen Organismus zum grössten Teil in Urochloralsäure, welche an sich nicht narkotisch wirke, übergeführt würde. Es müsse demnach das Chloral, da es sich entgegen der Liebreich'schen Annahme nicht in Chloroform und Ameisensäure umsetze, direkt einen narkotischen Einfluss auf das Centralnervensystem ausüben.

Diese Ansicht ist später von verschiedenen anderen Autoren, wir nennen hier nur Rajewski und Külz, unterstützt worden.

Es findet sich bereits aber in einer jener Arbeiten die Mitteilung einer Beobachtung[1]), dass in normalem Blute, welchem mässige Mengen Chloralhydrat zugesetzt worden waren, Chloroform, allerdings in geringen Quantitäten, gefunden wurde.

Die Wichtigkeit dieser Beobachtung ist jedoch nicht genügend gewürdigt worden und es wird bei der Besprechung jenes Befundes in dem Nothnagel-Rossbach-schen Lehrbuche darauf hingewiesen, dass die Verhältnisse im cirkulierenden Blute sich ganz anders gestalten könnten.

Unserer Meinung nach ist jedoch jener Nachweis von Chloroform, welches nur durch Abspaltung aus dem dem Blute zugesetzten Chloral sich hat bilden können,

[1]) Nothnagel und Rossbach, 3. Auflage, Berlin 1878, A. Hirschwald.

ein sehr wichtiger neuer Stützpunkt für die Richtigkeit der Annahme Liebreich's.

Liebreich hat die mannigfachen negativen Befunde dahin erklärt, dass die geringen Mengen des aus dem Chloral gebildeten Chloroforms in statu nascendi sehr schnell wirksam sein könnten, aber auch eben so schnell zersetzt würden.

Finden wir nun, dass bei längerer Erwärmung des Blutes, welchem Chloral zugesetzt ist, auf 40°, wenn auch nur geringe Mengen, Chloroform, so beweist dies, wie schon oben gesagt, die Richtigkeit der Hypothese Liebreich's, da unter diesen Bedingungen das gebildete Chloroform in der Retorte nicht weiter zersetzt werden kann und dem chemischen Nachweis sich nicht zu entziehen vermag.

Es schien uns deswegen wichtig, vor allem anderen den Versuch zu wiederholen.

Vorher aber war es unbedingt nötig, die zu den Reaktionen benutzten Reagentien auf ihren etwaigen Chlor- und Chloroformgehalt in der sorgfältigsten Weise zu prüfen.

Und da zeigte es sich nun, dass sowohl der Alkohol, welcher uns als purissimus absolutus zugesendet war, als auch das bisher verwandte Kali purissimum einen deutlichen Chlorgehalt zeigte.

Es ist uns später gelungen, ganz reinen Alkohol absolutus, welcher sich gegen argentum nitricum in saurer Lösung ganz indifferent verhielt, zu erhalten.

Dagegen erwies sich das uns später zugesendete und als absolut rein empfohlene Kali noch, wenn auch in ganz geringem Grade, als chlorhaltig.

Reinstes Aetzkali ist nur in der Weise zu erhalten, dass man Kalium in chlorfreier Atmosphäre durch Wasser zersetzt und dieses abdampft. Wir haben bei unseren Versuchen jenes nur in sehr geringem Grade chlorhaltige Kali benutzt, indem wir jedesmal Controlbestimmungen gemacht haben. Dieselben wurden in folgender Weise ausgeführt, dass von zwei in sorgfältigster Weise gereinigten Reagensgläschen eins zum Teil mit dem Inhalte der Vorlage (s. die frühere Beschreibung) gefüllt wurde, das andere mit destilliertem Wasser ungefähr in der gleichen Menge, und zu beiden die absolut gleiche Menge alkoholischer Kalilauge gesetzt wurde. Beide Gläschen wurden dieselbe Zeit hindurch erwärmt, bei freiem Feuer zu beiden die gleiche Quantität Salpetersäure gefügt und hierauf die gleichen Mengen einer Lösung von Silbernitrat zugesetzt.

Es wurde nun das in unserem Besitze befindliche Chloral nach der früher beschriebenen Methode auf seine Reinheit geprüft und untersucht, ob dasselbe chloroformfrei sei.

Nachdem 10 gr. Chloral, in circa 250 gr. aqua destillata gelöst, mehrere Stunden unter Luftdurchleitung bei 35—38° erwärmt worden waren, zeigte es sich, dass der Inhalt der Vorlage, in der vorher angegebenen

Weise mit einer Controlprobe verglichen, nicht mehr Chlor enthielt. Mithin war das benutzte Chloral absolut rein und somit zu unseren Versuchen gut zu verwenden.

Es wurden nun 250 ccm. Schweineblut mit 10 gr. reinen Chlorals versetzt und in derselben Weise behandelt. Die Temperatur erreichte niemals mehr als 39°. (Dies entspricht vollkommen den Verhältnissen im menschlichen Organismus in den verschiedenen Tageszeiten.)

Als nun der Inhalt der Vorlage auf seinen Chlorgehalt geprüft wurde, zeigte es sich, dass derselbe, bevor er mit alkoholischer Kalilauge gekocht war, gleich null war. Wurde argentum nitricum und Salpetersäure zugesetzt, so entstand keine Trübung. Es war mithin aus der Luft des Laboratoriums, welche bei dem Versuch zum Teil durch das Blut hindurchgeleitet worden war, keine Salzsäure oder Chlordämpfe mit hindurchgerissen worden.

Als nun aber ein Teil des Inhalts der Vorlage mit alkoholischer Kalilauge längere Zeit gewärmt war, stellte es sich heraus, dass der Chlorgehalt mindestens fünfmal so stark war, verglichen mit demjenigen einer Controlprobe, welche aus destilliertem Wasser, dem die gleiche Menge alkoholischer Kalilauge zugesetzt war und welche eben so lange erwärmt worden war, bestand.

Damit war der exakte Beweis erbracht, dass sich in der Vorlage Chloroform, wenn auch nur in geringen Mengen, befand.

Bildet sich aber im Blute, dem chloroformfreies Chloral zugesetzt ist, Chloroform bei einer Temperatur von 35—39°, so ist kein Grund einzusehen, warum nicht im Thierkörper im cirkulierenden Blute, in welchem die gleichen Verhältnisse herrschen, dasselbe Resultat erzielt werden kann.

Immerhin war es nothwendig, durch einen dahingehenden Versuch am lebenden Thiere die Zersetzung des Chloralhydrats in Chloroform und Ameisensäure zu studieren.

Die Untersuchung des Blutes auf Ameisensäure haben wir aus nahe liegenden Gründen vollständig unberücksichtigt gelassen.

Einem kleinen Dachshunde wurden erst 6 gr. Chloral mit Fleisch per os eingeführt und dann noch, nachdem er sich bereits in vollständiger Narkose befand und beide Crural-Arterien freigelegt waren, noch 5 gr. gelösten Chlorals subcutan injiciert.

In beide Crural-Arterien wurden Kanülen eingebunden, um das Blut möglichst langsam, tropfenweise dem Versuchsthiere zu entziehen, so dass die Verblutung so langsam als möglich erfolgte und die Bedingungen für die Ansammlung und den Nachweis des Chloroforms sich denkbar günstig gestalteten.

Leider zeigte der Hund sehr bald die Erscheinungen der Herzschwäche, so dass die Verblutung etwas schneller vorgenommen werden musste. Es wurden in circa 12 Minuten circa 400 ccm. Blut entleert, dieses sofort mit

verdünnter Schwefelsäure versetzt und bald darauf nach dem wiederholt angegebenen Verfahren auf Chlor und Chloroform untersucht.

In der Vorlage wurde sowohl Chlor in grösserer Menge, als auch Chloroform (Carbylamin-Reaktion) mit Sicherheit nachgewiesen, wie denn auch von sachverständiger Seite, von Herrn Professor O. Fischer, im chemischen Universitäts-Laboratorium hierselbst die Gegenwart von Chloroform bestätigt wurde.

Bei einem zweiten Versuche, welcher an einem aussergewöhnlich grossen Hunde angestellt wurde, gaben wir demselben 12 gr. Chloral in Fleisch per os.

Die Narkose war eine ganz unvollständige und mit der in dem früheren Versuche beschriebenen gar nicht zu vergleichen.

Das Resultat der Blutuntersuchung war dementsprechend auch ein ganz anderes.

Das in derselben Weise, wie oben angegeben, behandelte Blut ergab in der Vorlage keinen vermehrten Chlorgehalt verglichen mit der Controlprobe, auch bei der Carbylamin-Reaktion konnte der durch die Anwesenheit des Chloroforms hervorgerufene Geruch nicht konstatiert werden.

Ist die Zahl der bisherigen Versuche auch nur eine geringe, so ist das Resultat derselben doch ein so bemerkenswerthes, dass es zu weiteren Untersuchungen anregt.

Bei der Wichtigkeit der ventilierten Frage und wegen der Zuverlässigkeit, welche den bisherigen Untersuchern des betreffenden Gegenstandes durch ihre Arbeiten von vornherein zugestanden werden muss, dürfte es angezeigt sein, noch durch eine grössere Anzahl von Versuchen jene so vielfach diskutierte Frage der Entscheidung näher zu führen.

Jedenfalls aber dürfte nach unseren bisherigen Versuchen die Richtigkeit der Liebreich'schen Annahme nicht in der Weise von der Hand zu weisen sein, wie es bisher geschehen ist, wenn man sich auch noch vorbehalten muss, durch eine grössere Anzahl von Versuchen die absolute Richtigkeit zu bestätigen und jede etwaige bei solchen Experimenten sich leicht einschleichende Fehlerquelle zu beseitigen.

Je grösser die Anzahl der noch anzustellenden Versuche mit positivem Resultate sein wird, desto mehr wächst die Wahrscheinlichkeit, dass die Annahme Liebreich's die richtige ist, wie dies bisher auch noch von vielen Chemikern trotz der entgegenstehenden Angaben der Physiologen und Pharmakologen allgemein angenommen wird.

Ziehen wir ein Resumé aus unseren Thierversuchen und aus den Untersuchungen des Blutes, so ergiebt sich, dass wir in dem trichloressigsauren Natron, dem Orthoameisensäure-Aether und dem Aethylphenylketon kein Narcoticum besitzen, welches für den Menschen direkt zu empfehlen wäre, da die Versuche an kleineren

Thieren, deren Resultate wir mit einiger Vorsicht auf den Menschen übertragen können, keine günstigen Erfolge ergeben haben.

Aus den Versuchen, welche mit dem Chloral angestellt worden sind, geht hervor, dass die teilweise Zersetzung eines kleinen Teils von eingeführtem Chloral in Chloroform und Ameisensäure, wie sie Liebreich behauptet hat, möglicherweise in der That stattfindet, doch muss diese Annahme noch durch eine grössere Anzahl von Versuchen, welche Herr Privatdozent Dr. Fleischer auszuführen gedenkt, noch sicherer fundiert werden.